

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002740

International filing date: 21 February 2005 (21.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-062735  
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

22.2.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   3 月   5 日  
Date of Application:

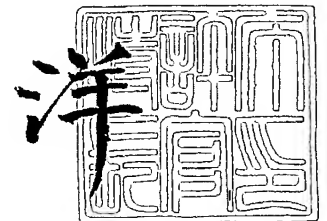
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 6 2 7 3 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 6 2 7 3 5 ]

出      願      人            セントラル硝子株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   2 月 2 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 04K1314  
【提出日】 平成16年 3月 5日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C209/26  
C07C209/88  
C07C211/15

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 石井 章央

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 金井 正富

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 栗山 克

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 安本 学

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 伊野宮 憲人

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 大塚 隆史

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 須藤 勝秀

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内  
【氏名】 植田 浩司

【特許出願人】  
【識別番号】 000002200  
【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100108671  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 西 義之

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 013837  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

特許請求の範囲 1

【物件名】

明細書 1

【物件名】

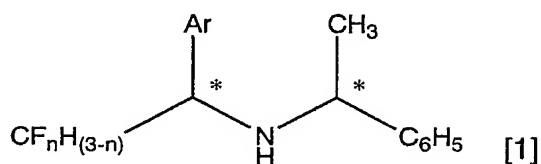
要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

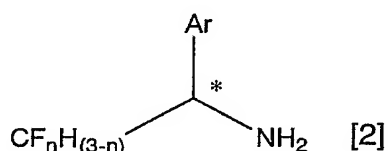
一般式 [1]

【化 1】



[式中、A r はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採り、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩を V I I I 族の遷移金属触媒の存在下に加水素分解することにより、一般式 [2]

【化 2】

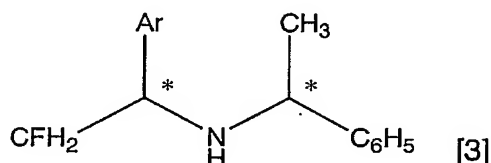


[式中、A r はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採り、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する方法。

【請求項 2】

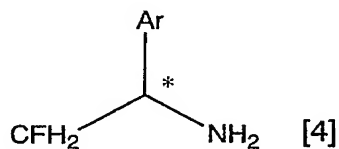
一般式 [3]

【化 3】



[式中、A r はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩をパラジウム触媒の存在下に加水素分解することにより、一般式 [4]

【化 4】

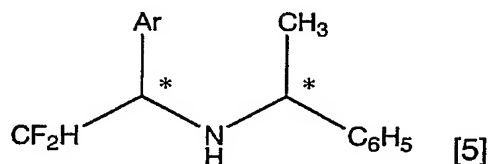


[式中、A r はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する方法。

【請求項 3】

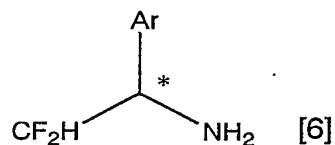
一般式 [5]

【化 5】



[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩をパラジウム触媒の存在下に加水素分解することにより、一般式 [6]

【化6】

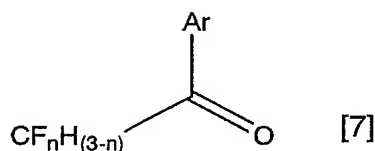


[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する方法。

【請求項4】

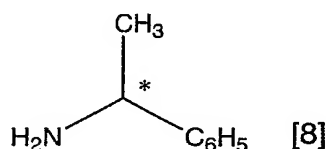
一般式 [1] で示される光学活性二級アミンが、一般式 [7]

【化7】



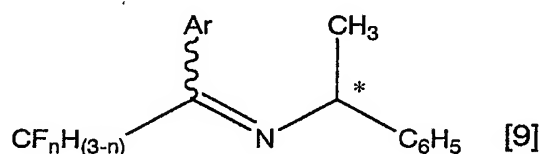
[式中、Ar はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採る] で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式 [8]

【化8】



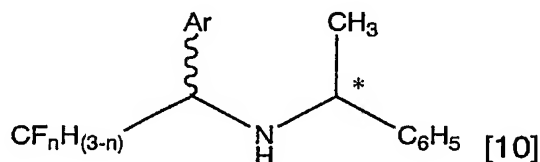
[式中、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、一般式 [9]

【化9】



[式中、Ar はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採り、\* は不斉炭素を表し、波線は E 体または Z 体を表す] で示される光学活性イミンに変換し、該光学活性イミンを不斉還元することにより、一般式 [10]

【化10】



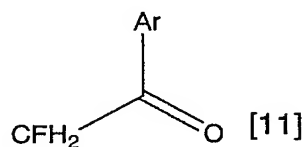
[式中、Ar はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採り、\* は不斉炭素を表し、波線はジアステレオマーの混合物を表す] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより得られる光学活性二級アミンである、請求項 1 に記載した製造方

法。

【請求項 5】

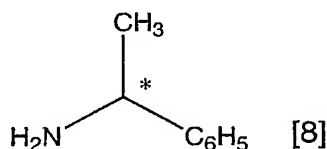
一般式 [3] で示される光学活性二級アミンが、一般式 [11]

【化 11】



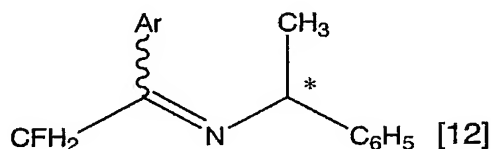
[式中、Ar はアリール基を表す] で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式 [8]

【化 12】



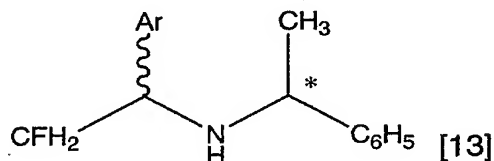
[式中、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、一般式 [12]

【化 13】



[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表し、波線は E 体または Z 体を表す] で示される光学活性イミンに変換し、該光学活性イミンを、ハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式 [13]

【化 14】

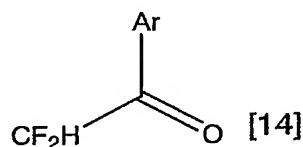


[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表し、波線はジアステレオマーの混合物を表す] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより得られる光学活性二級アミンである、請求項 2 に記載した製造方法。

【請求項 6】

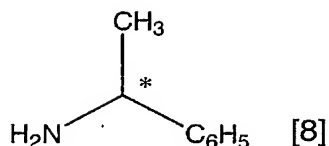
一般式 [5] で示される光学活性二級アミンが、一般式 [14]

【化 15】



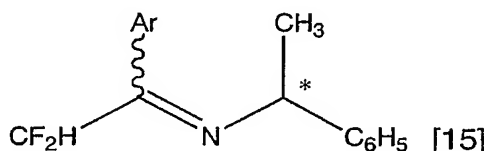
[式中、Ar はアリール基を表す] で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式 [8]

## 【化16】



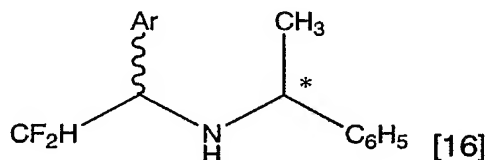
〔式中、\*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、一般式〔15〕

## 【化17】



〔式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す〕で示される光学活性イミンに変換し、該光学活性イミンを、ヒドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式〔16〕

## 【化18】

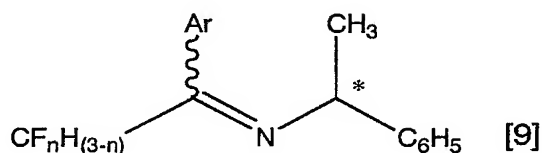


〔式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表し、波線はジアステレオマーの混合物を表す〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより得られる光学活性二級アミンである、請求項3に記載した製造方法。

## 【請求項7】

一般式〔9〕

## 【化19】

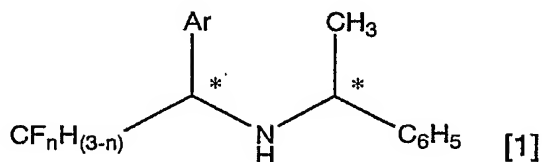


〔式中、Arはアリール基を表し、nは1または2の整数を採り、\*は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す〕で示される光学活性イミン。

## 【請求項8】

一般式〔1〕

## 【化20】



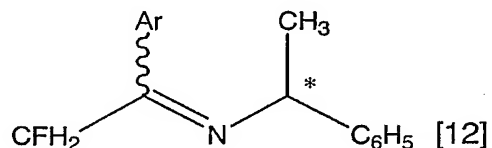
〔式中、Arはアリール基を表し、nは1または2の整数を採り、\*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミンまたはその塩。

## 【請求項9】

一般式〔12〕



## 【化21】

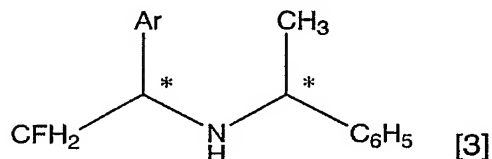


[式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す]で示される光学活性イミン。

## 【請求項10】

一般式 [3]

## 【化22】

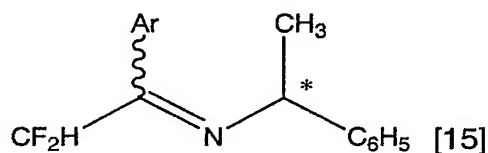


[式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンまたはその塩。

## 【請求項11】

一般式 [15]

## 【化23】

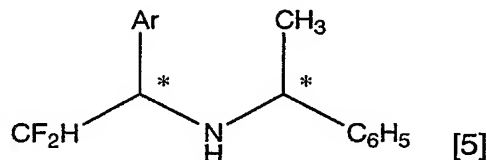


[式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す]で示される光学活性イミン。

## 【請求項12】

一般式 [5]

## 【化24】

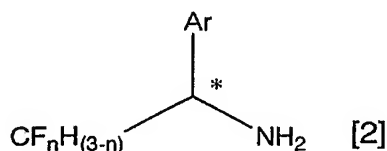


[式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンまたはその塩。

## 【請求項13】

一般式 [2]

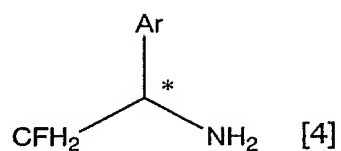
## 【化25】



[式中、Arはアリール基を表し、nは1または2の整数を採り、\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩。

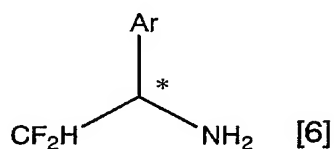
## 【請求項14】

一般式 [4]  
【化 26】



[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩。

【請求項 15】  
一般式 [6]  
【化 27】



[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類およびその製造方法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬および農薬の重要中間体候補化合物となる光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類、およびその製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

本発明で対象とする光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類は、医薬および農薬の重要中間体候補化合物となる。例えば、ラセミの 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類を部分骨格とする トロンビン阻害剤が開発中であるが（特許文献 1）、光学異性体が存在する場合には必要とする一方の光学活性体で医薬品の開発を進めるというキラルドラッグの考え方が定着してきており、このような観点から、本発明で対象とする光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類およびその製造方法は特に重要である。

## 【0003】

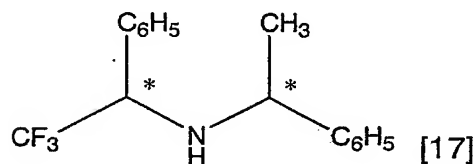
本発明で対象とする光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類は新規物質であり、よってその製造方法も報告されていない。

## 【0004】

本発明に関連する従来技術として、（1）N-（4-メトキシフェニル）-N-（2,2-ジフルオロエチリデン）アミンとアリールリチウム類を反応させることにより、ラセミの 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類のパラメトキシフェニル（PMP）保護体を合成する方法（特許文献 1）、（2）アルケニルトリメチルシラン類の脱シリルフッ素化反応により、ラセミの 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類のアセチル保護体を合成する方法（非特許文献 1）と（3）式 [17]

## 【0005】

## 【化 28】

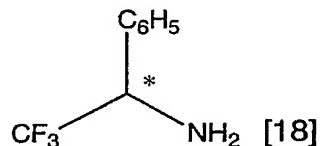


## 【0006】

【式中、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性二級アミンの塩酸塩をパラジウム触媒の存在下に加水素分解することにより、式 [18]

## 【0007】

## 【化 29】



## 【0008】

【式中、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性 1-フェニル-2,2,2-トリフルオロエチルアミンの塩酸塩を合成する方法（非特許文献 2）が報告されている。

【特許文献 1】国際公開 02/50056 号パンフレット

【非特許文献 1】J. Chem. Soc., Chem. Commun., (英国), 2001 年, pp. 233~234

【非特許文献2】 J. Org. Chem., (米国), 1977年, 第42巻, 第14号, pp. 2436~2439

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、医薬および農薬の重要中間体候補化合物となる光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の工業的な製造方法を提供することにある。

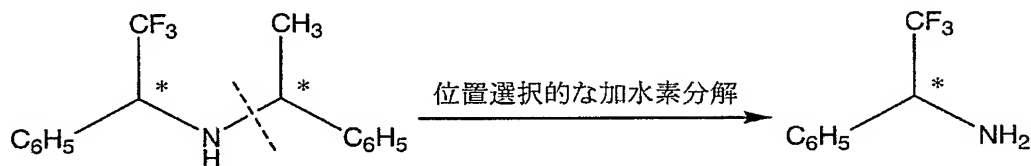
特許文献1および非特許文献1の方法は、あくまでもラセミ体の合成法であり、本発明で対象とする光学活性体の合成には適用することが出来なかった。

また非特許文献2では、スキーム1に示す様に、 $\alpha$ 位および $\alpha'$ 位の置換基がメチル基かトリフルオロメチル基かの違いにより、加水素分解が高い位置選択性で進行し、光学活性1-フェニル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンの合成に適用できることが明らかにされた。

【0010】

【化30】

スキーム1



【0011】

しかしながら、ジフルオロメチル基またはモノフルオロメチル基と、メチル基の間においても、このような高い位置選択性で加水素分解が進行するか否かについては全く報告されていなかった。

【0012】

また非特許文献2で開示された合成方法を同様に採用することにより、一般式[7]で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式[8]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンから、本発明で対象とする光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類が高い化学純度で且つ高い光学純度で工業的に製造できるか否かについても全く不明であった。特に非特許文献2では、式[17]で示される光学活性二級アミンの精製方法が全く開示されておらず、ジアステレオマー混合物のままで加水素分解を実施しているため、光学活性1-フェニル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを高い光学純度で得ることが出来なかった。そこで高い光学純度に精製するには、更に光学活性な酒石酸を用いて光学分割する必要がある、全く工業的な製造方法ではなかった。

【0013】

この様に光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類を高い化学純度で且つ高い光学純度で工業的に製造できる方法が強く望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは鋭意検討を行った結果、ジフルオロメチル基またはモノフルオロメチル基と、メチル基の間においても、非常に高い位置選択性で加水素分解が進行することを明らかにした。

【0015】

また本発明に非特許文献2で開示された合成方法を同様に採用しても、特に一般式[11]で示されるフルオロ置換メチルアリールケトン（モノフルオロメチルアリールケトン）を原料基質とした場合、一般式[12]で示される光学活性イミンがE体とZ体の混合物として得られ、これに起因して不斉還元で得られる一般式[13]で示される光学活性

二級アミンのジアステレオ選択性が低く、一般式〔4〕で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類を高い光学純度で得ることが出来ず、精製方法を確立する必要があった。精製方法を詳細に検討した結果、一般式〔13〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより高いジアステレオマー過剰率に精製できることを明らかにした。また本精製方法が、一般式〔16〕で示される光学活性二級アミン（ジフルオロ体）のジアステレオマー混合物の精製方法としても有効であることを明らかにした。

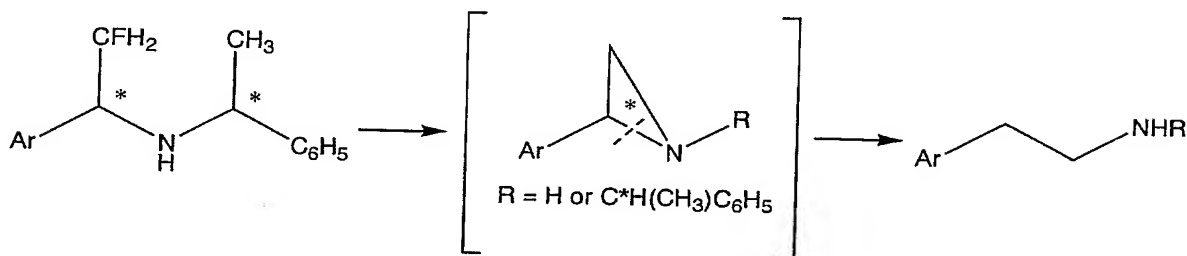
【0016】

また一般式〔3〕で示される光学活性二級アミン（モノフルオロ体）の加水素分解では、遊離塩基のままでは反応を行うと相当量の不純物の副生を伴い、フッ素原子が脱離基として働き、アジリジン中間体を経由して炭素骨格が直鎖状に転位した2-アリールエチルアミン類が副生したものと推測された（スキーム2）。

【0017】

【化31】

スキーム2



【0018】

加水素分解条件を詳細に検討した結果、精製工程で得られた塩を直接、反応に供するか、または遊離塩基に酸を添加して反応を行えば、上記の副反応が殆ど起こらず、一般式〔4〕で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類が高い化学純度で得られることを明らかにした。また本反応条件が、一般式〔5〕で示される光学活性二級アミン（ジフルオロ体）の反応条件としても有効であることを明らかにした。

【0019】

本発明者らは、上記の様に、新規な光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類を見出し、それらを製造するための有用な方法を見出し、さらに該方法において得られる新規な中間体化合物を見出し、本発明を完成した。

【0020】

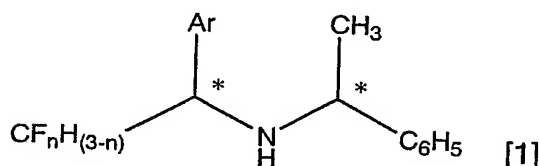
本発明の製造方法は、反応の選択性が非常に高く、分離の難しい不純物を殆ど副生しないことから、高い化学純度で且つ高い光学純度で工業的に製造するための極めて有効な方法である。

【0021】

すなわち、本発明は、一般式〔1〕

【0022】

【化32】



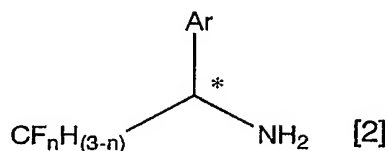
【0023】

〔式中、Arはアリール基を表し、nは1または2の整数を採り、\*は不斉炭素を表す〕  
で示される光学活性二級アミンまたはその塩をVII族の遷移金属触媒の存在下に加水

素分解することにより、一般式 [2]

【0024】

【化33】



【0025】

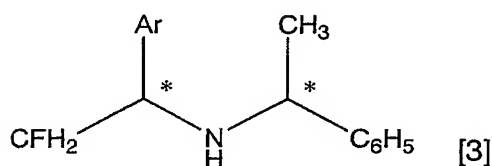
[式中、Ar はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採り、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する方法を提供する。

【0026】

また、本発明は、一般式 [3]

【0027】

【化34】

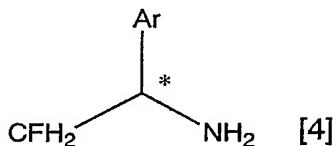


【0028】

[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩をパラジウム触媒の存在下に加水素分解することにより、一般式 [4]

【0029】

【化35】



【0030】

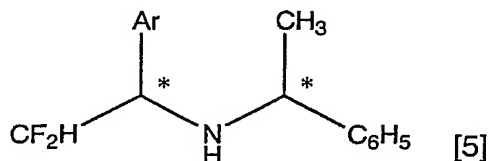
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する方法を提供する。

【0031】

また、本発明は、一般式 [5]

【0032】

【化36】

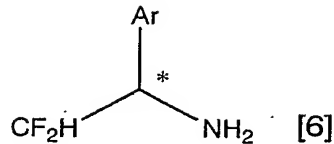


【0033】

[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩をパラジウム触媒の存在下に加水素分解することにより、一般式 [6]

【0034】

【化37】

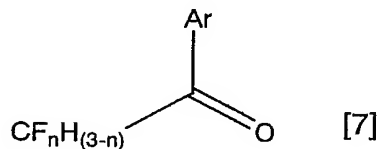


【0035】

[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する方法を提供する。  
また、本発明は、一般式 [1] で示される光学活性二級アミンが、一般式 [7]

【0036】

【化38】

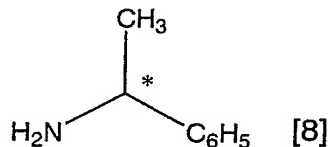


【0037】

[式中、Ar はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採る] で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式 [8]

【0038】

【化39】

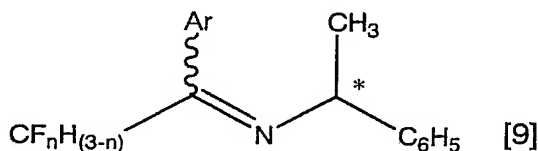


【0039】

[式中、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、一般式 [9]

【0040】

【化40】

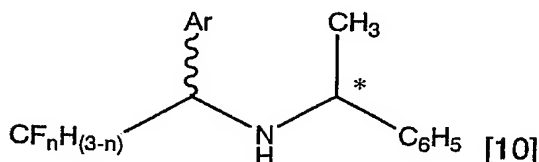


【0041】

[式中、Ar はアリール基を表し、n は 1 または 2 の整数を採り、\* は不斉炭素を表し、波線は E 体または Z 体を表す] で示される光学活性イミンに変換し、該光学活性イミンを不斉還元することにより、一般式 [10]

【0042】

【化41】



## 【0043】

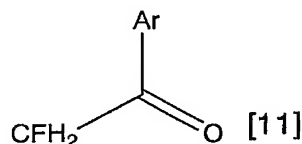
[式中、Ar はアリール基を表し、n は1または2の整数を採り、\*は不斉炭素を表し、波線はジアステレオマーの混合物を表す] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより得られる光学活性二級アミンである、上記の製造方法を提供する。

## 【0044】

また、本発明は、一般式 [3] で示される光学活性二級アミンが、一般式 [11]

## 【0045】

## 【化42】

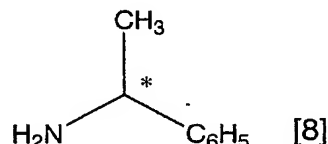


## 【0046】

[式中、Ar はアリール基を表す] で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式 [8]

## 【0047】

## 【化43】

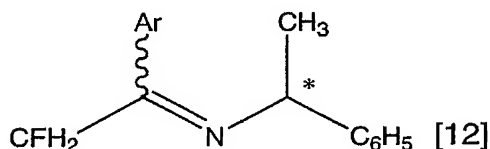


## 【0048】

[式中、\*は不斉炭素を表す] で示される光学活性1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、一般式 [12]

## 【0049】

## 【化44】

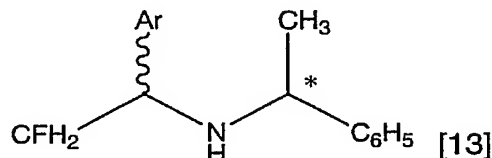


## 【0050】

[式中、Ar はアリール基を表し、\*は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す] で示される光学活性イミンに変換し、該光学活性イミンを、ハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式 [13]

## 【0051】

## 【化45】



## 【0052】

[式中、Ar はアリール基を表し、\*は不斉炭素を表し、波線はジアステレオマーの混合物を表す] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより得られ



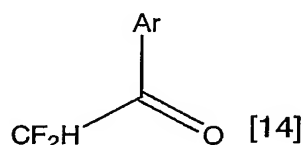
る光学活性二級アミンである、上記の製造方法を提供する。

【0053】

また、本発明は、一般式 [5] で示される光学活性二級アミンが、一般式 [14]

【0054】

【化46】

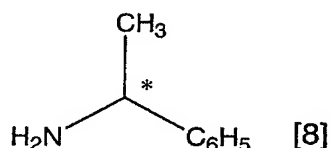


【0055】

[式中、Ar はアリール基を表す] で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式 [8]

【0056】

【化47】

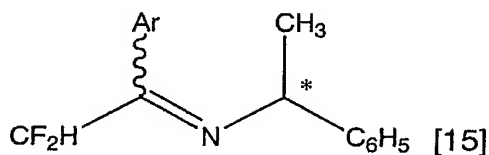


【0057】

[式中、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、一般式 [15]

【0058】

【化48】

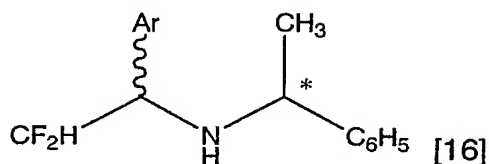


【0059】

[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表し、波線は E 体または Z 体を表す] で示される光学活性イミンに変換し、該光学活性イミンを、ヒドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式 [16]

【0060】

【化49】



【0061】

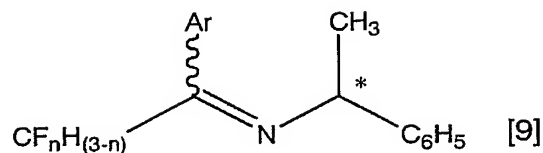
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表し、波線はジアステレオマーの混合物を表す] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより得られる光学活性二級アミンである、上記の製造方法を提供する。

【0062】

また、本発明は、一般式 [9]

【0063】

【化50】



【0064】

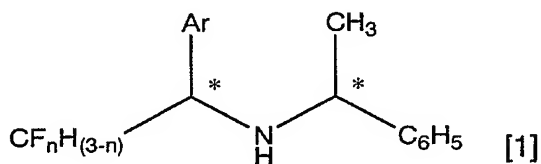
[式中、Ar はアリール基を表し、n は1または2の整数を採り、\* は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す] で示される光学活性イミンを提供する。

【0065】

また、本発明は、一般式 [1]

【0066】

【化51】



【0067】

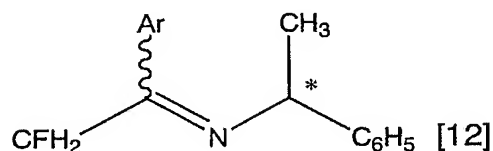
[式中、Ar はアリール基を表し、n は1または2の整数を採り、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩を提供する。

【0068】

また、本発明は、一般式 [12]

【0069】

【化52】



【0070】

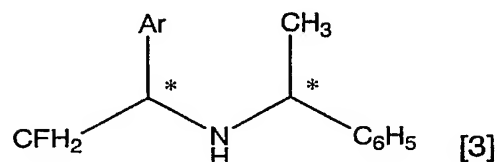
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す] で示される光学活性イミンを提供する。

【0071】

また、本発明は、一般式 [3]

【0072】

【化53】



【0073】

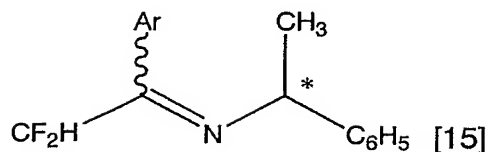
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩を提供する。

【0074】

また、本発明は、一般式 [15]

【0075】

【化54】



【0076】

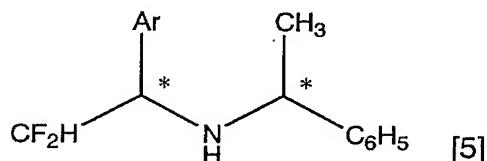
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表し、波線はE体またはZ体を表す]で示される光学活性イミンを提供する。

【0077】

また、本発明は、一般式 [5]

【0078】

【化55】



【0079】

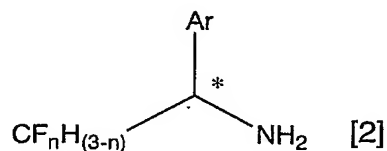
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンまたはその塩を提供する。

【0080】

また、本発明は、一般式 [2]

【0081】

【化56】



【0082】

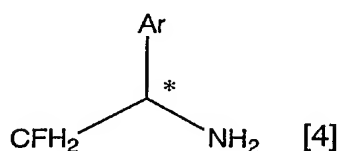
[式中、Ar はアリール基を表し、n は1または2の整数を採り、\* は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を提供する。

【0083】

また、本発明は、一般式 [4]

【0084】

【化57】



【0085】

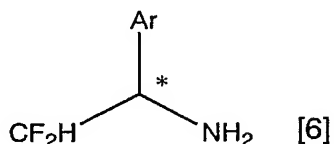
[式中、Ar はアリール基を表し、\* は不斉炭素を表す] で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を提供する。

【0086】

また、本発明は、一般式 [6]

【0087】

## 【化58】



## 【0088】

[式中、Arはアリール基を表し、\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を提供する。

## 【発明を実施するための最良の形態】

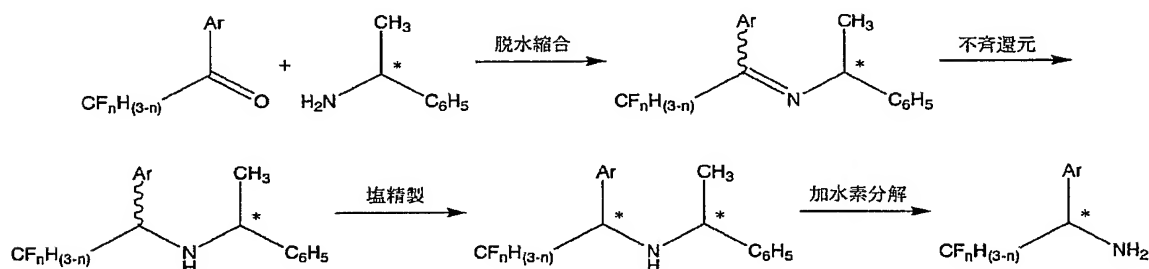
## 【0089】

本発明の光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の製造方法について詳細に説明する。本発明の製造方法は、(1)脱水縮合、(2)不斉還元、(3)塩精製、(4)加水素分解の四工程からなる(スキーム3)。

## 【0090】

## 【化59】

スキーム3



## 【0091】

初めに第一工程の脱水縮合について詳細に説明する。第一工程の脱水縮合は、一般式[7]で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンと式[8]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することによりなる。

## 【0092】

一般式[7]で示されるフルオロ置換メチルアリールケトンのArとしては、フェニル基、炭素数1から4の低級アルキル基が置換したフェニル基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素)が置換したフェニル基、炭素数1から4の低級ハロアルキル基が置換したフェニル基、炭素数1から4の低級アルコキシ基が置換したフェニル基、炭素数1から4の低級ハロアルコキシ基が置換したフェニル基、炭素数1から4の低級アルキルアミノ基が置換したフェニル基、炭素数1から4の低級アルキルチオ基が置換したフェニル基、上記の低級アルキル基、ハロゲン原子、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルキルチオ基が任意の組み合わせで複数置換したフェニル基、ナフチル基、炭素数1から4の低級アルキル基が置換したナフチル基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素)が置換したナフチル基、炭素数1から4の低級ハロアルキル基が置換したナフチル基、炭素数1から4の低級アルコキシ基が置換したナフチル基、炭素数1から4の低級ハロアルコキシ基が置換したナフチル基、炭素数1から4の低級アルキルアミノ基が置換したナフチル基、炭素数1から4の低級アルキルチオ基が置換したナフチル基、上記の低級アルキル基、ハロゲン原子、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルキルチオ基が任意の組み合わせで複数置換したナフチル基、含酸素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキル基が置換した含酸素芳香族ヘテロ環、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素)が置換した含酸素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級ハロアルキル基が置換し

た含酸素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルコキシ基が置換した含酸素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級ハロアルコキシ基が置換した含酸素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキルアミノ基が置換した含酸素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキルチオ基が置換した含酸素芳香族ヘテロ環、上記の低級アルキル基、ハロゲン原子、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルキルチオ基が任意の組み合わせで複数置換した含酸素芳香族ヘテロ環、含窒素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキル基が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素）が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級ハロアルキル基が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルコキシ基が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級ハロアルコキシ基が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキルアミノ基が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキルチオ基が置換した含窒素芳香族ヘテロ環、上記の低級アルキル基、ハロゲン原子、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルキルチオ基が任意の組み合わせで複数置換した含窒素芳香族ヘテロ環、含硫黄芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキル基が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素）が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級ハロアルキル基が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルコキシ基が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級ハロアルコキシ基が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキルアミノ基が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、炭素数1から4の低級アルキルチオ基が置換した含硫黄芳香族ヘテロ環、上記の低級アルキル基、ハロゲン原子、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルキルチオ基が任意の組み合わせで複数置換した含硫黄芳香族ヘテロ環等が挙げられる。ここで示したフルオロ置換メチルアリールケトンの中には新規物質も含まれるが、J. Fluorine Chem., (フィンランド), 2001年, 第112巻, p. 357~362等を参考にして、アリール基(Ar)の異なる原料基質を用いることにより、同様に製造することができる。

#### 【0093】

式[8]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンの不斉炭素の絶対配置としては、R体またはS体の両方が採れ、目的とする一般式[2]で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の絶対配置に応じて適宜使い分ければ良い。

#### 【0094】

式[8]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンの光学純度としては、特に制限はないが、95%エナンチオマー過剰率(e. e.)以上を使用すればよく、通常は97% e. e. 以上が好ましく、特に99% e. e. 以上がより好ましい。

#### 【0095】

式[8]で示される光学活性1-フェニルエチルアミンの使用量としては、特に制限はないが、一般式[7]で示されるフルオロ置換メチルアリールケトン1モルに対して0.8モル以上を使用すればよく、通常は0.9~1.0モルが好ましく、特に1.0~5モルがより好ましい。

#### 【0096】

酸触媒としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(PTS)、ピリジニウムp-トルエンスルホネート(PPTS)、10-カンファースルホン酸等の有機酸、Amberlyst H-15、Dowex 50W-X8等のイオン交換樹脂、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、塩化亜鉛、四塩化チタン等の無機酸が挙げられる。その中でもp-トルエンスルホン酸(PTS)、硫酸および塩化亜鉛が好ましく、特にp-トルエンスルホン酸(PTS)および塩化亜鉛がより好ましい。

#### 【0097】

酸触媒の使用量としては、特に制限はないが、一般式[7]で示されるフルオロ置換メ

チルアリアルケトン 1 モルに対して触媒量を使用すればよく、通常は 0.001~0.9 モルが好ましく、特に 0.005~0.7 モルがより好ましい。

#### 【0098】

本反応は、フルオロ置換メチルアリアルケトンと光学活性 1-フェニルエチルアミンの脱水縮合であるため、酸性条件下に生成する水を除きながら反応を行うことが好ましい。例えば、水と混和せず、水よりも比重が小さく、水と共沸する反応溶媒を用いて還流条件下でディーン・スターク管を用いて生成する水を除くか、合成ゼオライト（商品名：モレキュラーシーブス）、無水リン酸、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて生成する水を除く。

#### 【0099】

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系が好ましく、特にトルエンおよびキシレンがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

#### 【0100】

反応溶媒の使用量としては、特に制限はないが、一般式〔7〕で示されるフルオロ置換メチルアリアルケトン 1 モルに対して 0.01 L（リットル）以上を使用すればよく、通常は 0.05~20 L が好ましく、特に 0.1~10 L がより好ましい。

#### 【0101】

温度条件としては、25~250℃であり、通常は 50~200℃が好ましく、特に 75~150℃がより好ましい。

#### 【0102】

反応時間としては、0.1~72 時間であるが、原料基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料基質が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

#### 【0103】

後処理としては、特に制限はないが、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、目的とする一般式〔9〕で示される光学活性イミンの粗生成物を得ることができる。特に未反応の光学活性 1-フェニルエチルアミンは、反応終了液または目的とする一般式〔9〕で示される光学活性イミンを含む有機層を塩化アンモニウムの水溶液で洗浄することにより選択的に除去できる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことにより、高い化学純度で得ることができる。また後処理操作を一切行わずに反応終了液を次工程の不斉還元に直接用いることもできる。光学活性イミンの二重結合における幾何異性としては、E 体および Z 体が存在し、原料基質および反応条件によりその生成比は異なる。次工程の不斉還元には、E 体および Z 体の両方を原料基質として供することができる。

#### 【0104】

次に第二工程の不斉還元について詳細に説明する。第二工程の不斉還元は、一般式〔9〕で示される光学活性イミンを、V I I I 族の遷移金属触媒の存在下に不斉水素化することにより、またはハイドライド還元剤を用いて不斉還元することによりなる。

#### 【0105】

目的とする一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の新たに不斉誘起された不斉炭素の絶対配置としては、R 体および S 体が存在し、原料基質および反応条件によりその生成比は異なる。二つの不斉炭素による絶対配置の組み合わせとしては、R-R 体、S-R 体、R-S 体および S-S 体が存在する（ハイフンの前に示した絶対配置は新たに不斉誘起された不斉炭素の絶対配置を表し、ハイフンの後に示した絶対配置は式〔8〕で示される光学活性 1-フェニルエチルアミンに由来する絶対配置を表す）。

#### 【0106】

初めに V I I I 族の遷移金属触媒の存在下に不斉水素化する方法について詳細に説明する。

## 【0107】

VII族の遷移金属触媒としては、酸化白金、白金／活性炭、白金黒等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル、白金付きラネーニッケル等のニッケル触媒、ラネーコバルト等のコバルト触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム／活性炭等のルテニウム触媒、ロジウム／活性炭、ロジウム／アルミナ、ロジウム－酸化白金等のロジウム触媒、イリジウム黒等のイリジウム触媒、パラジウム／活性炭、水酸化パラジウム、パラジウム黒、パラジウム／硫酸バリウム、パラジウム／炭酸ストロンチウム、パラジウム／炭酸カルシウム、パラジウム／炭酸カルシウム－二酢酸鉛、パラジウム／硫酸バリウム－キノリン、パラジウム／アルミナ、パラジウムスポンジ、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウムアセチルアセトナート、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスフィン）〕パラジウム、ジクロロ〔ビス（ジフェニルホスフィノ）メタン〕パラジウム、ジクロロ〔ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン〕パラジウム、ジクロロ〔1, 3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン〕パラジウム、ジクロロ〔1, 4－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン〕パラジウム、ジクロロ〔1, 5－シクロオクタジエン〕パラジウム、ジクロロ〔ビス（ベンズニトリル）〕パラジウム、ジクロロ〔ビス（アセトニトリル）〕パラジウム、酢酸〔ビス（トリフェニルホスフィン）〕パラジウム等のパラジウム触媒等が挙げられる。その中でも白金触媒、ニッケル触媒、ルテニウム触媒、ロジウム触媒およびパラジウム触媒が好ましく、特に白金／活性炭、ラネーニッケル、ルテニウム／活性炭、ロジウム／活性炭およびパラジウム／活性炭がより好ましい。これらのVII族の遷移金属触媒は単独または組み合わせて用いることができる。遷移金属を担体に担持させた触媒を用いる場合には、その担持量としては、0.1～50重量％であり、通常は0.5～30重量％が好ましく、特に1～20重量％がより好ましい。また取り扱いの安全性を高めるために、または金属表面の酸化を防ぐために水または鉱油中で保存したものを用いることもできる。

## 【0108】

VII族の遷移金属触媒の使用量としては、特に制限はないが、一般式〔9〕で示される光学活性イミン1モルに対して触媒量を使用すればよく、通常は金属換算で0.0001～0.1モルが好ましく、特に0.00005～0.05モルがより好ましい。

## 【0109】

水素の使用量としては、特に制限はないが、一般式〔9〕で示される光学活性イミン1モルに対して0.8モル以上を使用すればよく、通常は反応を水素雰囲気下で行い、大過剰用いる。

## 【0110】

水素雰囲気の水素圧としては、5MPa以下であり、通常は0.01～3MPaが好ましく、特に0.05～2MPaがより好ましい。

## 【0111】

反応溶媒としては、n－ペンタン、n－ヘキサン、シクロヘキサン、n－ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert－ブチルメチルエーテル、1, 4－ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸n－ブチル等のエステル系、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール、n－ブタノール、n－ペンタノール、n－ヘキサノール、シクロヘキサノール、n－ヘプタノール、n－オクタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。その中でもトルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール、n－ブタノール、n－ペンタノール、n－ヘキサノール、シクロヘキサノール、n－ヘプタノール、n－オクタノールおよび水が好ましく、特にメタノール、エタノール、n－プロパノール、i－プロパノール、n－ブタノール、n－ペンタノール、n－ヘキサノール、シクロヘキサノール、n－ヘプタノール、n－オクタノールおよび水がより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

## 【0112】

反応溶媒の使用量としては、特に制限はないが、一般式 [9] で示される光学活性イミン 1 モルに対して 0.01 L 以上を使用すればよく、通常は 0.05 ~ 20 L が好ましく、特に 0.1 ~ 10 L がより好ましい。

【0113】

温度条件としては、 $-60 \sim +100^{\circ}\text{C}$  であり、通常は  $-40 \sim +75^{\circ}\text{C}$  が好ましく、特に  $-20 \sim +50^{\circ}\text{C}$  がより好ましい。

【0114】

反応時間としては、0.1 ~ 120 時間であるが、原料基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料基質が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。

【0115】

後処理としては、特に制限はないが、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、目的とする一般式 [10] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことにより、高い化学純度で得ることができる。

【0116】

次にハイドライド還元剤を用いて不斉還元する方法について詳細に説明する。

【0117】

ハイドライド還元剤としては、 $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ 、 $(i\text{-Bu})_3\text{Al}$ 、 $[2, 6\text{-}(\text{tert-Bu})_2\text{-4-MePh}] \text{Al}(i\text{-Bu})_2$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ 、 $\text{LiAlH}(\text{O-tert-Bu})_3$ 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  等のアルミニウムハイドライド系、ジボラン、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ 、9-BBN、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Li n-BuBH}_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、 $\text{Et}_4\text{NBH}_4$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_3\text{CN}$ 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{Li}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$ 、 $\text{K}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$ 、 $\text{LiSi a}_3\text{BH}$ 、 $\text{KSi a}_3\text{BH}$ 、 $\text{LiEt}_3\text{BH}$ 、 $\text{KPh}_3\text{BH}$ 、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{CuBH}_4$ 、 $\text{Th x BH}_2$ 、 $\text{Si a}_2\text{BH}$ 、カテコールボラン、 $\text{Ipc BH}_2$ 、 $\text{Ipc}_2\text{BH}$  等のホウ素ハイドライド系、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ 、 $\text{PhMe}_2\text{SiH}$ 、 $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ 、 $\text{PhSiH}_3\text{-Mo}(\text{CO})_6$  等のケイ素ハイドライド系等が挙げられる。ここで、Bu はブチル基、Ph はフェニル基、Me はメチル基、THF はテトラヒドロフラン、9-BBN は 9-ボラビシクロ [3, 3, 1] ノナン、Ac はアセチル基、Si a はサイアミル基、Et はエチル基、Th x はテキシル基、Ipc は isopinocampheyl 基をそれぞれ表す。その中でも  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiAlH}(\text{O-tert-Bu})_3$ 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、ジボラン、9-BBN、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$  および  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  が好ましく、特に  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、ジボラン、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$  および  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  がより好ましい。これらのハイドライド還元剤は各種の無機塩の存在下に用いることもできる。

【0118】

ハイドライド還元剤の使用量としては、特に制限はないが、一般式 [9] で示される光学活性イミンに対して 0.25 モル以上を使用すればよく、通常は 0.3 ~ 10 モルが好ましく、特に 0.4 ~ 7 モルがより好ましい。

【0119】

反応溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、n-ペンタノール、n-ヘキサノール、シクロヘキサ



ノール、*n*-ヘプタノール、*n*-オクタノール等のアルコール系等が挙げられる。その中でも *n*-ヘプタン、トルエン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、メタノール、エタノール、*n*-プロパノールおよび *i*-プロパノールが好ましく、特にトルエン、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、メタノール、エタノールおよび *i*-プロパノールがより好ましい。これらの反応溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

【0120】

反応溶媒の使用量としては、特に制限はないが、一般式 [9] で示される光学活性イミン 1 モルに対して 0.01 L 以上を使用すればよく、通常は 0.05 ~ 2.0 L が好ましく、特に 0.1 ~ 1.0 L がより好ましい。

【0121】

温度条件としては、-100 ~ +100 °C であり、通常は -80 ~ +80 °C が好ましく、特に -60 ~ +60 °C がより好ましい。

【0122】

反応時間としては、0.1 ~ 120 時間であるが、原料基質および反応条件により異なるため、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、NMR 等の分析手段により反応の進行状況を追跡して原料基質が殆ど消失した時点を終点とすることが好ましい。後処理としては、特に制限はないが、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、目的とする一般式 [10] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことにより、高い化学純度で得ることができる。

【0123】

次に第三工程の塩精製について詳細に説明する。第三工程の塩精製は、一般式 [10] で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することによりなる。

【0124】

酸としては、無機酸および有機酸が挙げられる。

【0125】

無機酸としては、炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、ホウ酸、過塩素酸等が挙げられる。その中でも塩酸、硫酸、硝酸および臭化水素酸が好ましく、特に塩酸および臭化水素酸がより好ましい。

【0126】

有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、オクタン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸等の脂肪族カルボン酸類、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ブromo酢酸、ヨード酢酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸等のハロアルキルカルボン酸類、アクリル酸、クロトン酸、シトラコン酸、マレイン酸、フマル酸、*cis* または *trans*-ケイ皮酸等の不飽和カルボン酸類、安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-トルイル酸、*o*-, *m*- または *p*-フルオロ安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-クロロ安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-ブromo安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-ヨード安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-ヒドロキシ安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-アニス酸、*o*-, *m*- または *p*-アミノ安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-ニトロ安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-シアノ安息香酸、*o*-, *m*- または *p*-ベンゼンジカルボン酸 (フタル酸, イソフタル酸, テレフタル酸)、 $\alpha$ -,  $\beta$ - または  $\gamma$ -ピコリン酸、2, 6-ピリジンジカルボン酸、1- または 2-ナフトエ酸等の芳香族カルボン酸類、メタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、*p*-フェノールスルホン酸等のスルホン酸類、その他の有機酸としては、ギ酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、シアノ酢酸、クエン酸、グリコール酸、グリオキシル酸、ピル

ビン酸、レブリン酸、オキサロ酢酸、メルカプト酢酸、フェノキシ酢酸、ピクリン酸等が挙げられる。その中でもシクロヘキサンカルボン酸、マレイン酸、フマル酸、*o*-, *m*-または*p*-ブロモ安息香酸、*o*-, *m*-または*p*-ニトロ安息香酸、*o*-, *m*-または*p*-ベンゼンジカルボン酸（フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸）、1-または2-ナフトエ酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸およびクエン酸が好ましく、特に*o*-, *m*-または*p*-ベンゼンジカルボン酸（フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸）、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸およびシュウ酸がより好ましい。

#### 【0127】

酸の使用量としては、特に制限はないが、一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物1モルに対して0.3モル以上を使用すればよく、通常は0.4~10モルが好ましく、特に0.5~5モルがより好ましい。

#### 【0128】

塩の調製方法としては、一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物と酸の組み合わせにより適宜決めればよく、通常は再結晶溶媒に光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物と酸を直接加えて混合することにより、またはそれぞれの溶液を予め準備して溶液同士を混合することにより調製することができる。結晶の析出は、調製した塩の溶液から直接行うこともできるが、調製した塩の溶液を一度濃縮して再び再結晶溶媒に溶解してから行うこともできる。

#### 【0129】

再結晶溶媒としては、一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物、酸またはこれらから調製される塩と反応しないものであれば特に制限はないが、精製前のジアステレオマー過剰率、または目標とする精製後のジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。

#### 【0130】

再結晶溶媒としては、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。その中でも*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、トルエン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、*n*-プロパノールおよび*i*-プロパノールが好ましく、特に*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトン、メタノール、エタノール、*n*-プロパノールおよび*i*-プロパノールがより好ましい。これらの再結晶溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

#### 【0131】

再結晶溶媒の使用量としては、精製前の塩が熱時、完全にまたは部分的に溶解する範囲であれば特に制限はないが、精製前のジアステレオマー過剰率、または目標とする精製後のジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の精製前の塩1モルに対して0.01L以上を使用すればよく、通常は0.05~50Lが好ましく、特に0.1~25Lがより好ましい。

#### 【0132】

塩精製に供される一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の二つの不斉炭素による絶対配置の組み合わせとしては、特に制限はないが、*R*-*R*体、*S*-*R*体、*R*-*S*体および*S*-*S*体が存在する。その中でも*R*-*R*体または*S*-*S*体

が効率良く塩精製できるため、これらの絶対配置の組み合わせをより多く含むジアステレオマー混合物を塩精製に供することが有利である。

#### 【0133】

塩精製に供される一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物のジアステレオマー過剰率(d. e.)としては、特に制限はないが、5% d. e. 以上を使用すればよく、通常は10% d. e. 以上が好ましく、特に15% d. e. 以上がより好ましい。

#### 【0134】

本精製においては、種結晶を添加することにより円滑に且つ効率良く結晶を析出させることができる。種結晶のジアステレオマー過剰率としては、特に制限はないが、95% d. e. 以上を使用すればよく、通常は97% d. e. 以上が好ましく、特に99% d. e. 以上がより好ましい。

#### 【0135】

種結晶の使用量としては、一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の精製前の塩1モルに対して0.00005モル以上を使用すればよく、通常は0.0001～0.1モルが好ましく、特に0.0005～0.05モルがより好ましい。

#### 【0136】

温度条件としては、使用する再結晶溶媒の沸点および凝固点により適宜決めることができ、通常は室温(25℃)から再結晶溶媒の沸点付近の温度で精製前の塩を溶解し、徐々に降温し、-20～+20℃で十分に結晶を析出させることが好ましい。種結晶の添加は、通常は降温中に行うことが好ましい。

#### 【0137】

本精製では、通常は析出した結晶のジアステレオマー過剰率が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高いジアステレオマー過剰率の塩を得ることができる。また一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物と酸の組み合わせによっては、母液のジアステレオマー過剰率が向上する場合もあり、この場合には析出した結晶を濾過等で取り除くことにより、高いジアステレオマー過剰率の塩を含む溶液を得ることができる。さらにこれらの精製操作を繰り返すことにより、さらに高いジアステレオマー過剰率の塩に精製できる。

#### 【0138】

第四工程の加水素分解には、再結晶精製で得られた塩をそのまま、または中和により得られた遊離塩基を用いることができる。中和の方法としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の無機塩基の水溶液中で中和し、有機溶媒で抽出することにより、遊離塩基を効率良く回収することができる。

#### 【0139】

最後に第四工程の加水素分解について詳細に説明する。第四工程の加水素分解は、一般式〔1〕で示される光学活性二級アミンまたはその塩をV I I I族の遷移金属触媒の存在下に加水素分解することによりなる。

#### 【0140】

本反応では、一般式〔1〕で示される光学活性二級アミンまたはその塩のR-R体およびR-S体からは、一般式〔2〕で示される光学活性1-アリアル-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩のR体を、光学純度を損なうことなく得ることができる。一方でS-R体およびS-S体からは、S体を、光学純度を損なうことなく得ることができる。

#### 【0141】

第四工程の加水素分解の反応条件は、第二工程の不斉還元におけるV I I I族の遷移金属触媒の存在下に不斉水素化する反応条件を同様に採用することができる。この場合に、一般式〔9〕で示される光学活性イミンを、一般式〔1〕で示される光学活性二級アミンまたはその塩に、さらに一般式〔10〕で示される光学活性二級アミンのジアステレオマ

一混合物を、一般式〔2〕で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩に読み替えて行う。よって同様の記載（例えば、V I I I 族の遷移金属触媒、V I I I 族の遷移金属触媒の使用量、水素の使用量、水素雰囲気の水素圧、反応溶媒、反応溶媒の使用量、反応時間）は省略する。第四工程の加水素分解の反応条件と第二工程の不斉還元におけるV I I I 族の遷移金属触媒の存在下に不斉水素化する反応条件の間で大きく異なり、且つ重要な項目としては、温度条件、酸の添加および後処理があり、これらの項目について以下に詳細に説明する。

#### 【0142】

加水素分解の温度条件は、不斉還元におけるV I I I 族の遷移金属触媒の存在下に不斉水素化する反応条件よりも高い温度条件で行う方がより効率的で且つ実用的である。加水素分解の温度条件としては、10～200℃であり、通常は20～150℃が好ましく、特に30～100℃がより好ましい。

#### 【0143】

加水素分解は、酸を添加して反応を行うことにより、副反応が殆ど起こらず、高い選択性で良好に進行する。

#### 【0144】

酸触媒としては、第三工程の塩精製で記載した無機酸および有機酸が挙げられる。

#### 【0145】

酸触媒の使用量としては、特に制限はないが、一般式〔1〕で示される光学活性二級アミンまたはその塩1モルに対して0.8モル以上を使用すればよく、通常は0.9～2.0モルが好ましく、特に1.0～1.5モルがより好ましい。

#### 【0146】

後処理としては、特に制限はないが、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、目的とする一般式〔2〕で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩の粗生成物を得ることができる。加水素分解の原料基質として、第三工程の塩精製で得られた塩を用いた場合、または遊離塩基に酸を添加して反応を行った場合には、光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類がその塩として得られる。得られた塩は、再結晶により精製することもできる。該塩は水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の無機塩基の水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の遊離塩基を効率良く回収することができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行うことにより、高い化学純度で得ることができる。

#### 【0147】

本発明により製造できる一般式〔2〕で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の代表例としては、(RまたはS)-1-フェニル-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-メチル)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-エチル)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-フルオロ)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-クロロ)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-トリフルオロメチル)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-ペンタフルオロエチル)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-メトキシ)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-エトキシ)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-ペンタフルオロエトキシ)フェニル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'-(2'-, 3'-または4'-メチル

[illegible]

出証特 2 0 0 5 - 3 0 1 2 6 7 8

一、3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-メトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-メトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-エトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-エトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-トリフルオロメトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-トリフルオロメトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-ペンタフルオロエトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-ペンタフルオロエトキシ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-メチルアミノ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-メチルアミノ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-ジメチルアミノ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-ジメチルアミノ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-メチルチオ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-メチルチオ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[1'- (2'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-エチルチオ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (1'-, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-, 7'-または8'-エチルチオ)ナフチル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-(2'-フリル)-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-(3'-フリル)-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-メチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-メチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-エチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-エチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-フルオロ)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-フルオロ)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-クロロ)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-クロロ)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-トリフルオロメチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-トリフルオロメチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-ペンタフルオロエチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-ペンタフルオロエチル)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'- (3'-, 4'-または5'-メトキシ)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'- (2'-, 4'-または5'-メトキシ)フリル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-

出証特 2 0 0 5 - 3 0 1 2 6 7 8



は5'-メチルアミノ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-または5'-ジメチルアミノ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-または5'-ジメチルアミノ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-または5'-メチルチオ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-または5'-メチルチオ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-または5'-エチルチオ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-または5'-エチルチオ)フリル]-2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-(2'-ピリジル)-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-(3'-ピリジル)-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-(4'-ピリジル)-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-メチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-メチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-メチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-エチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-エチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-エチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-フルオロ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-フルオロ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-フルオロ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-クロロ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-クロロ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-クロロ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-トリフルオロメチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-トリフルオロメチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-トリフルオロメチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-ペンタフルオロエチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-ペンタフルオロエチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-ペンタフルオロエチル)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-メトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-メトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-

1-[4'-(2'-または3'-メトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-エトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-エトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[4'-(2'-または3'-エトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[2'-(3'-, 4'-, 5'-または6'-トリフルオロメトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-1-[3'-(2'-, 4'-, 5'-または6'-トリフルオロメトキシ)ピリジル]-2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS)-

出証特 2 0 0 5 - 3 0 1 2 6 7 8

出証特 2 0 0 5 - 3 0 1 2 6 7 8

ジメチルアミノ) チエニル] - 2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - メチルチオ) チエニル] - 2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - メチルチオ) チエニル] - 2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - エチルチオ) チエニル] - 2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - エチルチオ) チエニル] - 2-モノフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - (2' - チエニル) - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - (3' - チエニル) - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - メチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - メチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - エチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - エチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - フルオロ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - フルオロ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - クロロ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - クロロ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - トリフルオロメチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - トリフルオロメチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - ペンタフルオロエチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - ペンタフルオロエチル) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - メトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - メトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または5' - エトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(RまたはS) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または5' - エトキシ

) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(R または S) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または 5' - トリフルオロメトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または 5' - トリフルオロメトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(R または S) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または 5' - ペンタフルオロエトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または 5' - ペンタフルオロエトキシ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(R または S) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または 5' - メチルアミノ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または 5' - メチルアミノ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、(R または S) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または 5' - ジメチルアミノ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または 5' - ジメチルアミノ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または 5' - メチルチオ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または 5' - メチルチオ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [2' - (3' - , 4' - または 5' - エチルチオ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン、  
 (R または S) - 1 - [3' - (2' - , 4' - または 5' - エチルチオ) チエニル] - 2-ジフルオロエチルアミン等が挙げられる。

#### 【実施例】

##### 【0148】

以下、実施例により本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

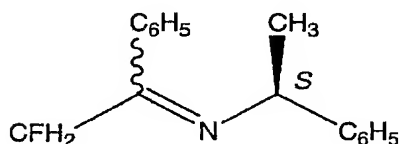
##### 【0149】

#### 【実施例 1】 脱水縮合-1 (モノフルオロ体)

トルエン 39 ml に、モノフルオロメチルフェニルケトン 5.35 g (38.73 mmol, 1.00 eq)、(S) - 1-フェニルエチルアミン 5.16 g (42.58 mmol, 1.10 eq) と塩化亜鉛 0.16 g (1.17 mmol, 0.03 eq) を加え、加熱還流下、20 時間攪拌し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応の変換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、99% 以上であった。反応終了液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液 30 ml で 1 回洗浄し、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液 40 ml で 6 回洗浄し、回収有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

##### 【0150】

##### 【化 60】



##### 【0151】

で示される光学活性イミンの粗生成物 8.91 g を得た。粗生成物の有機物回収率は 95% であった。粗生成物のガスクロマトグラフィー純度は 85.9% であった。粗生成物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルと  $^{19}\text{F}$ -NMR スペクトルより、光学活性イミンの二重結合の立体化学は E 体と Z 体の混合物であり、その組成比は E 体 : Z 体 = 3 : 1 と決定された。 $^1\text{H}$ -NMR スペクトルと  $^{19}\text{F}$ -NMR スペクトルを下に示す。

$^1\text{H}$ -NMR (基準物質: TMS, 重溶媒:  $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  ppm: E 体 / 1.43 (d, 6.4 Hz, 3H), 4.56 (q, 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, 47.2 Hz, 2H), 7.00-7.60 (Ar-H, 10H), Z 体 / 1.58 (d, 6.6 Hz, 3H), 5.01 (q, 6.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, 12.3 Hz, 46.1 Hz, 1H), 5.43 (dd, 12.3 Hz, 46.1 Hz, 1H), 7.00

-7.60 (Ar-H, 10H),

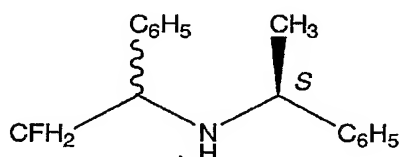
$^{19}\text{F}$ -NMR (基準物質:  $\text{C}_6\text{F}_6$ , 重溶媒:  $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  ppm: E体/206.98 (t, 47.2 Hz, 1F), Z体/208.31 (t, 46.1 Hz, 1F).

【実施例2】 不斉還元および塩精製-1 (モノフルオロ体)

メタノール 37 ml に、実施例1で製造した光学活性イミンの粗生成物 8.91 g (36.92 mmol とする、1.00 eq) を加え、 $-20^\circ\text{C}$  で、水素化ホウ素ナトリウム 1.40 g (37.01 mmol、1.00 eq) を30分間かけて徐々に加え、室温で12時間撹拌した。反応の変換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、99%以上であった。反応終了液に、1N-塩酸水溶液 10 ml を加えて残存する過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 30 ml を加えてアルカリ性にしてトルエン 50 ml で2回抽出し、回収有機層を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

【0152】

【化61】



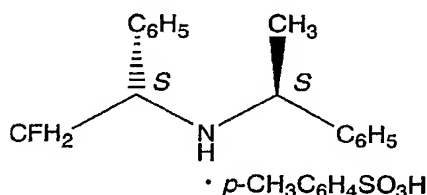
【0153】

で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の粗生成物 8.10 g を得た。粗生成物の有機物回収率は90%であった。粗生成物のガスクロマトグラフィーより、ジアステレオマー過剰率は20.7% d. e. (S-S体>R-S体)であった。

i-プロパノール 50 ml と n-ヘプタン 120 ml の混合溶液に、光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の粗生成物 8.10 g (33.29 mmol とする、1.00 eq) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 6.33 g (33.28 mmol、1.00 eq) を加え、加熱溶解し、撹拌しながら終夜をかけて室温まで降温した。析出した結晶を濾過し、真空乾燥し、下記式

【0154】

【化62】



【0155】

で示される光学活性二級アミンの p-トルエンスルホン酸塩 (1回目再結晶品) 5.72 g を得た。1回目再結晶品を後述する手法により同様に遊離塩基に誘導し、そのガスクロマトグラフィーより、ジアステレオマー過剰率は83.2% d. e. (S-S体>R-S体)であった。さらに1回目再結晶品 5.72 g を i-プロパノール 70 ml と n-ヘプタン 50 ml の混合溶液から同様に再結晶精製することにより、上記の光学活性二級アミンの p-トルエンスルホン酸塩 (2回目再結晶品) 4.90 g を得た。2回目再結晶品 42 mg を 1N-水酸化ナトリウム水溶液 1 ml で中和し、酢酸エチル 2 ml で1回抽出し、回収有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、遊離塩基を得た。本遊離塩基のガスクロマトグラフィーより、ジアステレオマー過剰率は98.3% d. e. (S-S体>R-S体)であった。不斉還元および塩精製のトータル収率は32%であった。光学活性二級アミンの p-トルエンスルホン酸塩 (S-S体) の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルを下に示す。

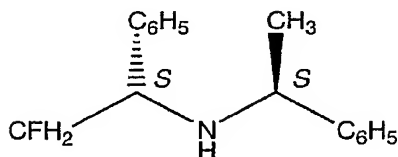
$^1\text{H}$ -NMR (基準物質: TMS, 重溶媒:  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )、 $\delta$  ppm: 1.58 (d

, 6.4 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.22 (q, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (dt, 17.5 Hz, 5.5 Hz, 1H), 4.83 (ddd, 5.5 Hz, 10.5 Hz, 46.1 Hz, 1H), 4.87 (ddd, 5.5 Hz, 10.5 Hz, 46.1 Hz, 1H), 7.11 (Ar-H, 2H), 7.37-7.54 (Ar-H, 2H), 9.54 (br, 1H), 9.77 (br, 1H).

また、下記式

【0156】

【化63】



【0157】

で示される光学活性二級アミン (S-S 体、遊離塩基) の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルと<sup>19</sup>F-NMR スペクトルを下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (基準物質: TMS, 重溶媒: CDCl<sub>3</sub>)、δ ppm: 1.37 (d, 6.7 Hz, 3H), 1.82 (br, 1H), 3.81 (q, 6.7 Hz, 1H), 4.04 (ddd, 4.4 Hz, 6.8 Hz, 16.5 Hz, 1H), 4.47 (ddd, 6.8 Hz, 9.0 Hz, 47.5 Hz, 1H), 4.53 (ddd, 4.4 Hz, 9.0 Hz, 47.5 Hz, 1H), 7.10-7.40 (Ar-H, 10H),

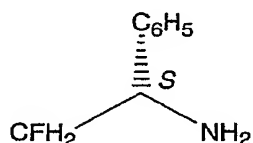
<sup>19</sup>F-NMR (基準物質: C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, 重溶媒: CDCl<sub>3</sub>)、δ ppm: 206.59 (dt, 16.5 Hz, 47.5 Hz, 1F).

【実施例3】 加水素分解-1 (モノフルオロ体)

メタノール 2 ml に、実施例 2 で製造した光学活性二級アミンの p-トルエンスルホン酸塩 (2 回目再結晶品) 415.5 mg (1.00 mmol、1.00 eq) と 5 wt% Pd/C (50 wt% wet) 8.3 mg (Pd として 0.21 mg、0.0019 mmol、0.0019 eq) を加え、水素圧を 0.5 MPa に設定し、60℃で 12 時間攪拌した。反応の変換率は、<sup>1</sup>H-NMR により決定し、85.1% であった。また、加水素分解の位置選択性は、<sup>1</sup>H-NMR により決定し、94:6 であった。反応終了液をメンブレンフィルターで濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣に、1N-水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えてアルカリ性にしてトルエン 20 ml で 1 回抽出し、回収有機層を飽和食塩水 7 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

【0158】

【化64】



【0159】

で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の粗生成物 75.4 mg を得た。粗生成物の有機物回収率は 54% であった。粗生成物は、ガスクロマトグラフィー分析に不安定であった。光学純度は殆ど低下することなく、上記式で示される光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類を与えた。<sup>1</sup>H-NMR スペクトルと<sup>19</sup>F-NMR スペクトルを下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (基準物質: TMS, 重溶媒: CDCl<sub>3</sub>)、δ ppm: 1.74 (br, 2H), 4.21-4.57 (3H 分の複雑なピークパターン), 7.15-7.50 (

Ar-H, 5H),

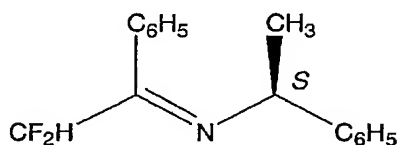
$^{19}\text{F}$ -NMR (基準物質:  $\text{C}_6\text{F}_6$ , 重溶媒:  $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  ppm: 208.36 (d, 14.1 Hz, 4F), 47.3 (t, 1F).

【実施例4】 脱水縮合-2 (ジフルオロ体)

トルエン 30 ml に、ジフルオロメチルフェニルケトン 4.68 g (29.98 mmol, 1.00 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 4.00 g (33.01 mmol, 1.10 eq) と塩化亜鉛 0.12 g (0.88 mmol, 0.03 eq) を加え、加熱還流下、44 時間攪拌し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応の変換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、99%以上であった。反応終了液を 5 wt% 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml で 1 回洗浄し、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液 20 ml で 3 回洗浄し、回収有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

【0160】

【化65】



【0161】

で示される光学活性イミンの粗生成物 7.66 g を得た。粗生成物の有機物回収率は 99% であった。粗生成物のガスクロマトグラフィー純度は 99.2% であった。粗生成物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルと  $^{19}\text{F}$ -NMR スペクトルより、光学活性イミンの二重結合の立体化学は >20:1 の組成比で E 体と決定された。 $^1\text{H}$ -NMR スペクトルと  $^{19}\text{F}$ -NMR スペクトルを下に示す。

$^1\text{H}$ -NMR (基準物質: TMS, 重溶媒:  $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  ppm: E 体 / 1.42 (d, 6.6 Hz, 3H), 4.58 (q, 6.6 Hz, 1H), 6.21 (t, 55.3 Hz, 1H), 7.10-7.55 (Ar-H, 10H),

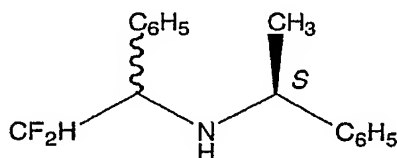
$^{19}\text{F}$ -NMR (基準物質:  $\text{C}_6\text{F}_6$ , 重溶媒:  $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  ppm: E 体 / 43.94 (dd, 9.4 Hz, 55.3 Hz, 2F).

【実施例5】 不斉還元および塩精製-2 (ジフルオロ体)

メタノール 30 ml に、実施例4で製造した光学活性イミンの粗生成物 7.66 g (29.54 mmol とする、1.00 eq) を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 1.13 g (29.87 mmol, 1.01 eq) を 30 分間かけて徐々に加え、室温で 3 日間攪拌した。反応の変換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、99%以上であった。反応終了液に、10 wt% 塩酸水溶液 30 ml を加えて残存する過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えてアルカリ性にしてトルエン 50 ml で 3 回抽出し、回収有機層を飽和食塩水 50 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

【0162】

【化66】



【0163】

で示される光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の粗生成物 5.68 g を得た。粗生成物の有機物回収率は 74% であった。粗生成物のガスクロマトグラフィー純度は



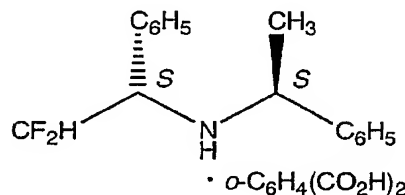
81.8%であった。粗生成物のガスクロマトグラフィーより、ジアステレオマー過剰率は58.0% d. e. (S-S体>R-S体)であった。

【0164】

i-プロパノール 3mlとn-ヘプタン 3mlの混合溶液に、光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物の粗生成物 1072.0mg (ガスクロマトグラフィー純度が81.8%なので3.36mmolとする、1.00eq)とフタル酸 557.9mg (3.36mmol、1.00eq)を加え、加熱溶解し、攪拌しながら16時間かけて室温まで降温した。析出した結晶を濾過し、真空乾燥し、下記式

【0165】

【化67】



【0166】

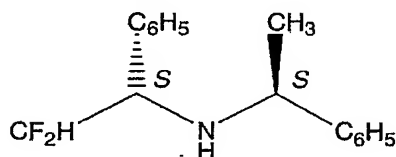
で示される光学活性二級アミンのフタル酸塩 (1回目再結晶品) 879.0mgを得た。塩精製の回収率は61%であった。光学活性二級アミンのフタル酸塩 (S-S体) の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (基準物質: TMS, 重溶媒: (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)、δ ppm: 1.27 (d, 6.5 Hz, 3H), 3.33 (br, 3H), 3.79 (q, 6.5 Hz, 1H), 3.91 (dt, 4.5 Hz, 12.3 Hz, 1H), 6.15 (dt, 4.5 Hz, 56.0 Hz, 1H), 7.15-7.40 (Ar-H, 10H), 7.52-7.74 (Ar-H, 4H)。

1N-水酸化ナトリウム水溶液 2.5ml (2.50mmol、2.50eq)に、1回目再結晶品 427.4mg (1.00mmol、1.00eq)を加え、室温で30分間攪拌しながら中和し、トルエン 10mlで2回抽出し、回収有機層を水 10mlで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

【0167】

【化68】



【0168】

で示される光学活性二級アミン (S-S体、遊離塩基) の精製品 225.7mgを得た。回収率は86%であった。本遊離塩基のガスクロマトグラフィーより、ジアステレオマー過剰率は99.0% d. e. (S-S体>R-S体)であった。光学活性二級アミン (S-S体、遊離塩基) の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (基準物質: TMS, 重溶媒: CDCl<sub>3</sub>)、δ ppm: 1.36 (d, 6.5 Hz, 3H), 1.80 (br, 1H), 3.88 (q, 6.5 Hz, 1H), 3.94 (dt, 4.4 Hz, 12.1 Hz, 1H), 5.88 (dt, 4.4 Hz, 56.5 Hz, 1H), 7.10-7.45 (Ar-H, 10H)。

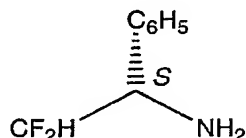
【実施例6】 加水素分解-2 (ジフルオロ体)

メタノール 2mlに、実施例5で製造した光学活性二級アミン (S-S体、遊離塩基) 225.7mg (0.86mmol、1.00eq)と5wt% Pd/C (50wt% wet) 8.6mg (Pdとして0.22mg、0.0020mmol、0.0023eq)を加え、水素圧を0.5MPaに設定し、60℃で24時間攪拌した。反応の変

換率は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、99%以上であった。また、加水素分解の位置選択性は、ガスクロマトグラフィーにより決定し、99:1であった。反応終了液をメンブレンフィルターで濾過し、濾液を減圧下濃縮し、真空乾燥し、下記式

【0169】

【化69】



【0170】

で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類の粗生成物 132.5 mgを得た。粗生成物の有機物回収率は84%であった。光学純度は殆ど低下することなく、上記式で示される光学活性1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類を与えた。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルと<sup>19</sup>F-NMRスペクトルを下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (基準物質: TMS, 重溶媒: CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  ppm: 1.71 (br, 2H), 4.15 (ddd, 4.5 Hz, 9.6 Hz, 12.9 Hz, 1H), 5.74 (dt, 4.5 Hz, 56.5 Hz, 1H), 7.25-7.45 (Ar-H, 5H),  
<sup>19</sup>F-NMR (基準物質: C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, 重溶媒: CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  ppm: 34.52 (dd, 12.9 Hz, 56.5 Hz, 277.6 Hz, 1F), 37.68 (ddd, 9.6 Hz, 56.5 Hz, 277.6 Hz, 1F).

**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 医薬および農薬の重要中間体候補化合物となる光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類、およびその工業的な製造方法を提供する。

**【解決手段】**

フルオロ置換メチルアリールケトンと光学活性 1-フェニルエチルアミンを酸触媒の存在下に脱水縮合することにより、光学活性イミンに変換し、さらに該光学活性イミンを不斉還元することにより、光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物に変換し、該光学活性二級アミンのジアステレオマー混合物を塩に誘導して再結晶精製することにより、高いジアステレオマー過剰率の光学活性二級アミンまたはその塩を得る。該光学活性二級アミンまたはその塩を V I I I 族の遷移金属触媒の存在下に加水素分解することにより、光学活性 1-アリール-2-フルオロ置換エチルアミン類またはその塩を製造する。

**【選択図】 なし**

特願 2 0 0 4 - 0 6 2 7 3 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 2 0 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

山口県宇部市大字沖宇部 5 2 5 3 番地

氏 名

セントラル硝子株式会社